

поиск методик, основанных на оценке степени повреждения эндотелия сосудов, применение которых возможно для оценки степени тяжести и прогнозирования исходов патологии, сопровождающейся экзантемами.

Литература:

1. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1988. - 527 с.
2. Иванов, Е.П. Руководство по гемостазиологии / Е.П. Иванов - Минск.: Беларусь, 1991. - 173 с.
3. Самаль, А.Б. Агрегация тромбоцитов: Методы изучения и механизмы / А.Б. Самаль, С.Н. Черенкевич, Н.Ф. Хмара. - Мн.: Университетское, 1990. - 104 с.
4. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике / А.С. Шитикова [и др.] // Клинич. и лабор. диагностика. - 1997. - № 2. - С. 23-35.
5. Нисевич, Н.И. Инфекционные болезни у детей / Н.И. Нисевич, В.Ф. Учайкин. - М., Медицина, 1990 - 624 с.
6. Сушко, Е.П. Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие / Е.П. Сушко, В.А. Матвеев, Л.М. Тупкова. - Мн.: Выш.шк., 1997. - 333 с.
7. Инфекционные болезни / под ред. Шуваловой Е.П. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2001. - 624 с.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНФЕКТАГЕНТАМ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Шебеко В.И., Родионов Ю.Я., Беляева Л.Е.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Уже в прошлом веке было известно, что инфекционные агенты могут являться факторами риска атеросклероза. Причём ускорение атерогенеза положительно коррелирует, прежде всего, не с присутствием какого-то одного инфекционного агента, а с одновременным наличием нескольких инфекционных агентов. В этой связи даже появился термин “pathogens burden” (бремя патогенов), означающий опасность ускоренного развития атеросклероза и ишемической болезни сердца при сочетанном влиянии нескольких инфектагентов [5]. Хотя исследователи и сконцентрировали своё внимание главным образом на роли цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1, вируса гепатита А, *Chlamidia pneumonia* и *Helicobacter pylori* в патогенезе атеросклероза, это совсем не оправдано, так как роль

других инфектагентов может быть не менее существенной. Например, периодонтит, одно из наиболее часто встречающихся у человека инфекционных воспалений, может играть важную роль в патогенезе атеросклероза. Бактерии из периодонтальных карманов способны достаточно легко проникать в кровоток даже при чистке зубов, а микроорганизмы из этих карманов обнаруживаются в атеросклеротических бляшках.

Почему же для ускоренного развития атеросклероза не столь важно, какой именно инфектагент является причиной хронической инфекции, а более важно, как много инфектагентов перманентно находится у человека? Мы предполагаем, что причина здесь кроется в выраженности экспрессии PRRs и, в частности, TLRs и NOD на эндотелиоцитах и макрофагах в зонах атеросклеротического поражения артерий, а также в степени активации этих рецепторов. Поэтому исключительно важную роль в механизме опосредованного инфектагентами ускоренного развития атеросклероза, несомненно, играют эндогенные и экзогенные факторы, регулирующие экспрессию и активацию PRRs. Одним из таких важных эндогенных факторов может являться ангиотензин II, способный проявлять в некоторых условиях свойства «сигнала опасности» для иммунной системы [3].

В соответствии с одной из новых теорий функционирования иммунной системы допускается, что для иммунной системы важнее отличить «опасное» от «не опасного», чем «свое» от «чужого» [6]. Теория «сигналов опасности» для иммунной системы, сформулированная в 1994 году, получает всё больше экспериментальных подтверждений своей справедливости и находит среди иммунологов всё больше сторонников. «Сигналами опасности» для иммунной системы, стимулирующими активацию фагоцитов, включая макрофаги и дендритные клетки, могут быть как экзогенные стимулы – высококонсервативные структурные элементы, выявляемые только у микроорганизмов, получившие название – pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), так и эндогенные стимулы. Эти высококонсервативные структурные элементы микроорганизмов (PAMPs) распознаются специальными рецепторами – pattern-recognition receptors (PRRs), подразделяющимися на несколько классов в зависимости от особенностей их структуры. Функционально PRRs также делятся на три класса: секреторные PRRs (опсонины); PRRs, подвергающиеся эндоцитозу, и сигнальные PRRs.

Важнейшей разновидностью PRRs сигнальной группы являются Toll-like receptors (TLRs). В настоящее время выявлено 12 членов семейства TLRs у млекопитающих. Эти рецепторы представляют собой мембранные гликопротеины I типа, имеющие экстраклеточный домен, содержащий различное количество лейциновых повторов, и цитоплазматический сигнальный домен, гомологичный таковому

рецептора для интерлейкина-1. Учитывая последнее, неудивительно, что TLRs активируют те же внутриклеточные сигнальные пути, что и рецептор для интерлейкина-1, приводящие в конечном итоге к активации фактора транскрипции NF- κ B и митогенактивируемых протеинкиназ. Запуск внутриклеточных сигнальных путей при активации TLRs соответствующими лигандами приводит к образованию клеткой провоспалительных цитокинов и хемокинов. TLRs экспрессированы на клетках иммунной системы: макрофагах, дендритных клетках, В-лимфоцитах и некоторых типах Т-лимфоцитов, а также на фибробластах, эпителиальных клетках и эндотелиоцитах. Весьма важным является то, что выраженность экспрессии TLRs на клетках не является постоянной. Она может существенно и быстро изменяться в ответ на действие патогенов, цитокинов и на повреждение ткани. Тогда как TLRs распознают свои лиганды либо на поверхности клеток, либо, входя в состав эндосом/лизосом, особая разновидность PRRs способна распознавать микроорганизмы и в цитозоле клеток. К такой разновидности PRRs относятся NOD-протеины и CARD-helicase протеины.

Установлено, что в атеросклеротических бляшках увеличена экспрессия TLR1, TLR2 и TLR4, причём преимущественно она выявляется на эндотелиоцитах и макрофагах. Можно предполагать, что нормальные, антиатерогенные свойства эндотелия в значительной мере зависят от выраженности экспрессии TLRs на эндотелиоцитах. Так, ламинарный кровоток, стимулирующий возникновение антиатерогенного фенотипа у эндотелиоцитов, подавляет экспрессию TLR2, а турбулентный кровоток, наоборот - повышает экспрессию TLR2.

Естественно, что увеличение экспрессии PRRs на эндотелиоцитах в местах атеросклеротического повреждения и на макрофагах будет способствовать не только ускоренному атерогенезу, но и дестабилизации атеросклеротической бляшки, то есть возникновению условий для её разрыва. Это обусловлено стимуляцией воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке вследствие взаимодействия инфектагентов с TLRs и другими PRRs.

Признание важности повышенной чувствительности эндотелия к инфектагентам в патогенезе атеросклероза побуждает к постановке ряда вопросов. Например, в каких сосудистых регионах может увеличиваться чувствительность эндотелия к инфектагентам? Что инициирует такое увеличение чувствительности эндотелия к инфектагентам? Какие факторы могут перманентно поддерживать повышение чувствительности эндотелия к инфектагентам?

Как уже упоминалось ранее, особенности кровотока (ламинарный и турбулентный) и, соответственно, характер напряжения сдвига влияют на экспрессию TLRs на эндотелиоцитах. Поэтому можно предполагать, что первоначальное повышение чувствительности эндотелия к инфектагентам

обусловлено действием осциллирующего напряжения сдвига, возникающего в зонах дихотомического деления артерий, в зонах их резкого изгиба и в зонах сосудистых ответвлений. Приобретение эндотелием провоспалительного фенотипа с увеличением образования и экспрессии PRRs (в том числе и TLRs) под действием осциллирующего напряжения сдвига, скорее всего, реализуется через редокс-зависимые механизмы регуляции активности генома эндотелиоцитов [2]. Вне всякого сомнения, гемодинамические особенности кровотока (они являются более сложными, чем это описывается термином «осциллирующий характер напряжения сдвига»), в зонах артерий, предрасположенных к атеросклерозу, играют важную роль и в перманентном повышении чувствительности эндотелия к инфектагентам. Однако существуют и другие факторы, обеспечивающие перманентное повышение чувствительности эндотелия к инфектагентам посредством увеличения экспрессии PRRs на эндотелиоцитах. Мы предполагаем, что наиболее значимыми из них являются ангиотензины, альдостерон, эндотелин-1, тромбин, CD40L активированных тромбоцитов, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, минимально окисленные ЛПНП, а также инсулинорезистентность и ограничение физической активности. Современные представления о роли этих факторов в возникновении дисфункции эндотелия позволяют нам предполагать, что повышение чувствительности эндотелиоцитов к инфектагентам под их влиянием реализуется через редокс-зависимые механизмы регуляции фенотипа [1, 2, 4].

Литература:

1. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск: ВГМУ, 1999. - 149 с.
2. Шебеко В.И. Редокс-регуляция фенотипа эндотелиоцитов: от хаоса к порядку. // Вестник ВГМУ. – 2002. – Т.1 - С. 30-38.
3. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Ангиотензин II и сигналы опасности для иммунной системы. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – №2. – С.76-83.
4. Shebeko V.I. Angiotensin-2 increased the sensitivity of vascular endothelium to complement-mediated injury. // J. Hypertension. – 2002. – V.20 (suppl.4). P.1129.
5. Epstein S.E.. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 2-5.
6. Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. // Science. – 2002. Vol. 296. – P. 301 – 307.